

활성산소족과 당뇨병성 신증

순천향대학교 현암신장연구소*, 이화여자대학교 약학대학†

하헌주* · † · 이희발*

당뇨병은 말기신부전증의 가장 흔한 원인질환으로 새로 투석을 시작하는 말기신부전증 환자의 40% 이상이 당뇨병 환자인 것으로 보고되고 있다. 철저한 혈당과 혈압 조절 및 안지오텐신 전환효소 억제제/안지오텐신 수용체 차단제의 사용은 당뇨병성 신증의 발생과 진행을 지연시킬 수는 있으나 예방하거나 중단시키지는 못한다. 앞으로 10년 후에는 당뇨병의 유병률이 현재 전세계 인구의 6%에서 10%로 증가할 것으로 예상되고 있으므로 새로운 더 효과적인 치료/예방방법이 개발되지 않으면 더 많은 환자들이 만성신부전증을 경험할 것으로 보인다.

제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상 시험인 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)과 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)의 결과는 고혈당이 당뇨병성 신증을 포함한 혈관합병증의 발생과 진행을 결정하는 가장 중요한 인자임을 분명하게 제시하였다. 췌장을 이식받아 혈당이 정상으로 유지된 제1형 당뇨병 환자에서 10년 후 사구체 병변이 호전되었다는 임상 결과는 고혈당의 병인론적 역할을 확인시켰을 뿐 아니라 당뇨병에 의한 신장 손상이 치료될 수 있는 가역적인 병변임을 제시하였다. 이와 같은 임상정보는 고혈당에 의한 신장 손상의 기전을 이해하는 것이 당뇨병성 신증 치료법 개발의 기초가 됨을 시사한다.

고혈당은 세포내 protein kinase C (PKC)를 활성화시키고 후기당화산물 (advanced glycation end products, AGE)의 생산을 유도하고 polyol 경로와 hexosamine 생합성 경로를 활성화시키고 또 활성산소족 (reactive oxygen species, ROS)의 생산을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이 중 ROS는 PKC, AGE, 알도스환원효소 (aldose reductase, AR), glutamine : fructose-6-phosphate amidotransferase

(GFAT), 전환성장인자-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 그리고 angiotensin II (Ang II)에 의하여 생산이 유도되는 동시에 고혈당에 의한 이들 인자들의 활성화를 매개하므로 세포내 ROS는 고혈당의 신호전달자일 뿐 아니라 고혈당의 신호를 증폭시키는 역할을 한다. ROS는 세포내 신호전달계와 전사조절자들을 활성화시키고 ECM 재구성에 관여하는 유전자와 단백질의 표현을 조절하므로써 당뇨병성 신증의 발생과 진행에 중심적 역할을 한다 (Fig. 1).

고포도당에 의한 신장 세포내 ROS 증가의 기전

포도당은 용량 의존적으로 사구체 혈관간세포와 세뇨관 상피세포내 ROS를 증가시킨다. 세포내로 유입되지 못하는 L형-포도당이 ROS를 유도하지 못하고 세포내 포도당 유입을 억제하는 cytochalasin이 고혈당에 의한 세포내 ROS의 증가를 억제하는 것으로 보아 고농도의 포도당에 의한 세포내 ROS 증가는 포도

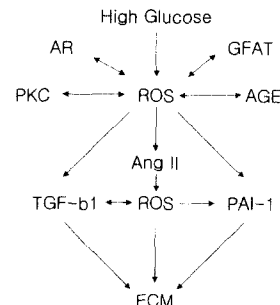


Fig. 1. ROS amplify glucose signaling in renal cells. AGE, advanced glycation end products; Ang II, angiotensin II; AR, aldose reductase; ECM, extracellular matrix; GFAT, glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; TGF-β1, transforming growth factor-β1.

본 논문은 한국학술진흥재단의 중점연구소 지원과세 (1999-005 F00025와 1999-005-F00024)의 지원을 받았음.

당에 의한 삼투압 효과라기 보다는 세포내 포도당 대사가 항진된 결과로 생각된다. 포도당의 세포내 유입은 포도당 수송체 (glucose transporter, GLUT)에 의하여 매개되는데, 신장 세포와 같은 당뇨병성 합병증의 표적 조직 내 세포들은 인슐린 비의존성 (insulin-independent) 포도당 수송체인 GLUT1을 표현하고 있으며, 고포도당은 GLUT1을 과표현시킴으로써 세포내 포도당 유입을 지속적으로 증가시킨다.

세포내 포도당 대사가 항진되면서 미토콘드리아의 전자전달계가 활성화되고 이때 superoxide anion의 생산이 증가된다. 세포내 포도당 대사 항진은 또 polyol 경로와 hexosamine 생합성 경로를 활성화시키고 diacylglycerol의 de novo 생합성 증가와 PKC 활성화를 통하여 ROS를 증가시킨다. 최근 비탐식세포에서도 NADPH oxidase가 존재하는 것으로 보고되었고 PKC에 의한 NADPH oxidase 활성화가 당뇨병에서의 산화성 스트레스 증가의 중요한 원인일 것으로 보고되었다. 또 고포도당에 의하여 생산이 증가되는 AGE, Ang II, TGF- β 1도 수용체 의존적으로 NADPH oxidase를 활성화시킴으로써 세포내 ROS를 증가시키는 것으로 관찰되었다.

ROS가 EMT와 ECM 재구성에 관여하는 기전

ECM 축적은 ECM 단백질 생산의 증가와 분해 억제에 기인한다. TGF- β 1은 ECM 단백을 상향조절할 뿐 아니라 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)을 상향조절하여 ECM의 분해를 억제함으로써 ECM 축적을 유발하는 성장인자이다. 고포도당에 의한 신장세포의 TGF- β 1과 PAI-1 표현 그리고 TGF- β 1에 의한 PAI-1의 상향조절은 ROS에 의하여 매개된다. 한편, 세뇨관 간질의 ECM 축적에는 세뇨관 상피세포에서 E-cadherin의 소실과 α -smooth muscle actin (α -SMA) 표현이 증가되면서 세포의 표현형이 변화되는 상피세포-중간엽세포 이행 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)이 중요한 역할을 한다. TGF- β 1은 세뇨관 상피세포에서 EMT를 유발하는 대표적인 성장인자이다. 최근 저자들은 ROS가 mitogen-activated protein kinases (MAPK)를 활성화시킴으로써 TGF- β 1에 의한 EMT를 매개하는 것을 관찰하였다. 일반적으로 ECM 축적에는 ECM의 생산 증가와 분해 감소가 중요한 역할을 하지만 EMT에

의한 ECM 생산을 위하여는 세뇨관 기저막의 붕괴가 필요하고 이를 위하여 ECM 분해의 증가가 필요 조건이다.

ROS에 의하여 활성화되는 신호전달계로는 PKC, MAPK, Janus kinase (JAK) 등과 산화/환원 상태에 민감한 전사조절자들 (NF- κ B, AP-1, Sp1)이 있다. 당뇨 신장에서 이들 신호전달계와 전사조절자들이 활성화되어 있고, 외부에서 투여하는 ROS도 신장 세포에서 이들 신호전달계와 전사조절자들을 활성화시키며 항산화제는 고포도당에 의한 신호전달계와 전사조절자의 활성화를 효과적으로 억제한다. ROS에 의하여 활성화된 전사조절자들은 ECM 재구성에 관여하는 유전자와 단백 표현을 조절한다.

위에서 언급한 바와 같이 일반적으로 ECM 분해의 감소가 신장의 섬유화에 관여하는 반면 EMT의 완성에는 ECM 분해의 증가가 필수적이다. ROS가 세뇨관 상피세포에서 ECM 분해의 증가 (EMT 과정)와 감소 (ECM 재구성 과정)를 언제 어떻게 결정하면서 세뇨관 간질의 섬유화를 유발하는지는 앞으로 규명되어야 할 과제이다.

당뇨병성 신증에 대한 항산화제의 보호 효과

실험적 당뇨병성 신증 모델 (고포도당에서 배양한 신장세포 또는 실험적 당뇨 동물 모델)에서 항산화제는 TGF- β 1, PAI-1 및 ECM 단백질의 상향조절과 EMT 유도를 억제하고 당뇨병 실험 동물의 사구체 비대와 혈관간질 분획의 증가를 억제한다. 세포내 항산화제인 superoxide dismutase (SOD)를 과발현시킨 혈관간세포나 생쥐에서 당뇨병성 신증의 발생과 진행이 효과적으로 억제됨은 ROS가 당뇨병성 신증의 중요한 병인임을 강력하게 시사한다.

결론

아직 당뇨병성 신증의 예방과 치료는 어려운 목표로 남아있으나, 지난 20여년 동안 그 발생과 진행 기전에 관하여 상당한 양의 정보가 축적되었다. 당뇨병에서 신손상의 발생과 진행의 기전은 복잡적이다. 철저한 혈당의 조절이 당뇨병성 신증의 발생과 진행을 지연시키는 것으로 보아 고혈당이 중요한 인자임에 틀림없다. 항산화제가 당뇨병성 신증을 예방/치료할

수 있다는 임상 자료는 부족하지만, 위에 요약한 실험적 자료들은 고포도당에 의하여 유발된 세포내 ROS가 당뇨병성 신증의 발생과 진행에 중심적 역할을 함을 시사한다. 당뇨 환경에서 ROS의 생산과 제거 기전 그리고 ROS에 의하여 조절되는 세포내 신호전달 기전을 좀 더 정확하게 이해함으로써 당뇨병성 신증을 예방/치료할 수 있는 새로운 전략을 수립할 수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**: 977-986, 1993
- 2) United Kingdom Prospective Diabetes Study 33: Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and the risk of complication in patients with type 2 diabetes. *Lancet* **352**:837-853, 1998
- 3) United Kingdom Prospective Diabetes Study 38: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* **317**:703-713, 1997
- 4) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Eng J Med* **329**:1456-1462, 1993
- 5) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* **345**: 851-860, 2001
- 6) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Eng J Med* **339**:115-117, 1998
- 7) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamaishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three different pathways of hyperglycemia damage. *Nature* **404**:787-790, 2000
- 8) Ha H, Lee HB: Reactive oxygen species as glucose signaling molecules in mesangial cells cultured under high glucose. *Kidney Int* **58**(Suppl 77):S19-S25, 2000
- 9) Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H: Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **14**:S241-S245, 2003